

Llega a España el primer y único tratamiento específico para la enfermedad ultra-rara de ASMD

- Xenpozyme® es una terapia de reemplazo enzimático para las manifestaciones no relacionadas con el SNC en pacientes pediátricos y adultos con ASMD tipo A/B y ASMD tipo B
- El medicamento proporciona mejoras significativas en manifestaciones clínicas de la enfermedad, tales con la función pulmonar y reducciones en los volúmenes del bazo y del hígado, según los ensayos clínicos ASCEND y ASCEND-Peds en los que España tuvo una destacada participación
- El fármaco, aprobado por la Comisión Europea en 2022 con designación PRIME, pone de manifiesto la apuesta de Sanofi por el desarrollo de moléculas *first-in-class*
- Se estima que hay varias decenas de personas afectadas por el ASMD en nuestro país

Barcelona, 04 de julio 2024. Disponible en España un nuevo medicamento para una enfermedad minoritaria: **Xenpozyme® (olipudasa alfa) ha recibido la aprobación de financiación por parte del Ministerio de Sanidad como primer y único tratamiento específico para el déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD, por sus siglas en inglés);** un trastorno ultra-raro de depósito lisosomal y origen genético, que se caracteriza por ser progresivo y potencialmente mortal y que puede presentarse tanto en la edad infantil como adulta.

El nuevo fármaco, desarrollado por **Sanofi**, es una terapia de **sustitución enzimática** para las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) en **pacientes pediátricos y adultos con ASMD tipo A/B o ASMD tipo B**. Un medicamento de vanguardia que ha demostrado mejoras significativas en la sintomatología de esta enfermedad ultra-rara de depósito lisosomal: principalmente una mejora clínicamente relevante de la **función pulmonar** y la **reducción de la hepatoesplenomegalia** (agrandamiento de bazo e hígado), además de una **mayor esperanza de vida**. Así lo han evidenciado los ensayos clínicos **ASCEND y ASCEND-Peds, en los cuales España desempeñó un papel crucial al incluir el mayor número de pacientes** a nivel europeo. Estas investigaciones también constataron un buen perfil de seguridad.

La luz verde de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIMP) llega casi dos años después que la **Comisión Europea (CE) autorizara olipudasa alfa con la designación de PRiority Medicines (PRIME)** por las necesidades médicas no cubiertas de los pacientes de ASMD. Hasta la fecha las opciones terapéuticas para esta enfermedad en nuestro país se limitaban a cuidados sintomáticos y de apoyo para manejar los síntomas. Es por ello por lo que este nuevo tratamiento ofrece un **nuevo horizonte** tanto para los pacientes y familiares como para la comunidad médica.

Dra. Montserrat Morales

Coordinadora de la Unidad de Adultos de Enfermedades Raras y Errores Congénitos del Metabolismo del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

"La disponibilidad de Xenpozyme® en España marca un hito significativo para pacientes con ASMD, quienes hasta ahora carecían de opciones terapéuticas específicas, limitándose a tratamientos sintomáticos. Este tratamiento promete revertir en gran medida los efectos de la enfermedad, mejorando sustancialmente su calidad de vida al reducir síntomas como astenia,

intolerancia al ejercicio y fatiga. Asimismo, podría transformar el pronóstico a largo plazo de los pacientes adultos con ASMD, mejorando aspectos críticos e incapacitantes como la afectación pulmonar, la hepatoesplenomegalia, la dislipemia y las citopenias, que tradicionalmente acortaban su esperanza de vida. Además, se anticipa que estos avances terapéuticos también reducirán el riesgo cardiovascular, ofreciendo una nueva esperanza para quienes viven con esta enfermedad devastadora”.

Olipudasa alfa está indicado tanto para pacientes adultos como para pediátricos, a quienes los citados ensayos clínicos han evidenciado que **consigue cambiar su pronóstico** al evitar la progresión de la enfermedad.

Dr. Antonio González-Meneses López

Pediatra especialista en enfermedades raras de causa genética en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

"El tratamiento va a tener un impacto importantísimo en los niños afectados por ASMD tipo B, ya que mejora la enfermedad desde los primeros meses de administración: evitando su progresión, mejorando sus síntomas y, lo más importante, aumentando su esperanza de vida. Los ensayos clínicos han demostrado beneficios significativos, como la reducción evidente de la hepatoesplenomegalia, la mejora pulmonar y ósea, y una disminución de los niveles de lisoesfingomielinina tanto a corto como a largo plazo. Los pacientes muestran una notable mejoría en su capacidad para realizar actividades diarias con menor cansancio y mayor energía, evitando complicaciones a largo plazo y reduciendo la mortalidad precoz. Este avance ofrece una esperanza renovada para los pacientes y sus familias”.

Un tratamiento primero en su clase

El nuevo fármaco es el ejemplo más reciente de la apuesta de Sanofi por la investigación y desarrollo de moléculas *first-in-class* y *best-in-class* para el tratamiento de enfermedades raras (EERR).

Raquel Tapia

Directora general de Sanofi Iberia

*"Xenpzyme® es mucho más que el primer y único tratamiento específico para el ASMD, ya que supone un cambio radical en el día a día de los afectados y, sobre todo, mejora de la reducción de la esperanza de vida de hasta literalmente la mitad, según los estudios. Algo que nos hace sentir muy orgullosos, ya que pone de manifiesto que nuestro compromiso con la I+D de tratamientos *first* y/o *best-in-class* que permitan mejorar la vida de las personas con enfermedades raras es real. A modo de ejemplo, en la actualidad el 14% de todos los proyectos en investigación que la Compañía tiene en marcha en el mundo son para enfermedades minoritarias, lo que nos mantiene como referentes mundiales en este campo”.*

La Compañía fue pionera en el mundo y en España en desarrollar un tratamiento para una enfermedad rara de depósito lisosomal, en concreto para la enfermedad de Gaucher. Fue además la primera terapia de reemplazo enzimático, el mismo tipo de tratamiento innovador que es Xenpzyme®.

Con este nuevo fármaco, son ya **ocho las terapias para trastornos poco frecuentes** - lisosomales y hematológicos- que la biofarmacéutica pone a disposición de la comunidad española en torno a las EERR; lo que refuerza su compromiso con esta área.

Sobre el ASMD⁴

Históricamente conocida como enfermedad de Niemann-Pick tipos A, A/B y B, el ASMD (acrónimo de Acid Sphingomyelinase Deficiency) o déficit de esfingomielinasa ácida es una **enfermedad ultra-rara de origen genético, progresiva y potencialmente mortal. Forma parte del grupo de enfermedades de depósito lisosomal** -o lisosomales- y se caracteriza por la **falta de la enzima esfingomielinasa ácida (ASM)**, la cual permite la descomposición de la esfingomielinina lipídica. Una cantidad insuficiente de la enzima ASM implica que la esfingomielinina está mal metabolizada, lo que ocasiona una acumulación de por

vida en múltiples órganos (pulmón, hígado o bazo, entre otros), causando su mal funcionamiento.

Estas complicaciones pueden afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes, limitando su capacidad para realizar actividades cotidianas y, en los casos graves, llevándolos a una situación de discapacidad o, en última instancia, provocándoles la muerte prematura¹⁻³.

El ASMD engloba dos tipos que pueden suponer extremos opuestos: **ASMD tipo A y ASMD tipo B**. La primera forma es más grave porque implica afectación neurológica progresiva, además de afectación multiorgánica, y suele manifestarse los primeros meses de vida, condicionando una muerte temprana. La segunda tiene una edad de diagnóstico variable, aunque suele comenzar en la infancia tardía o la edad adulta. Por otra parte, el **ASMD tipo A/B** es una forma intermedia que incluye diversos grados de afectación del sistema nervioso central (SNC).

El déficit de esfingomielinasa ácida tiene una incidencia aproximada de un caso entre 250.000 nacidos vivos. **Su prevalencia en España se está estudiando, aunque en este momento hay diagnosticados varias decenas de pacientes.**

Acerca de los ensayos clínicos ASCEND y ASCEND-Peds

ASCEND

Después del período de análisis primario de 52 semanas, los pacientes continuaron el ensayo durante dos años adicionales para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de este tratamiento en 36 adultos con ASMD tipo A/B o tipo B. El estudio mostró que Xenpozyme® mejoró la función pulmonar, medida como el cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 52 en el porcentaje predicho de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLco), y redujo el tamaño del bazo, evaluado como el cambio porcentual desde el inicio en múltiplos del volumen normal (MN) del bazo.

- Los pacientes tratados con olipudasa alfa tuvieron una mejora en DLco del 22% desde el inicio hasta la semana 52, en comparación con el 3% de los pacientes en el grupo placebo. La diferencia entre los dos grupos de tratamiento (19%) fue estadísticamente significativa ($p=0,0004$).
- Asimismo, se demostró una reducción en el tamaño del bazo del 40% en la semana 52, en comparación con un aumento del 0,5% para los pacientes en el grupo placebo. La diferencia entre los dos grupos de tratamiento (40%) fue estadísticamente significativa ($p<0,0001$).
- Todos los pacientes de ASCEND tratados con olipudasa alfa mostraron mejoría en uno o ambos criterios de valoración principales (DLco y reducción del tamaño del bazo).

La incidencia de acontecimientos adversos (AA) fue similar entre los pacientes que recibieron la terapia y los que recibieron placebo.

ASCEND-Peds

El ensayo ASCEND-Peds incluyó a 20 pacientes pediátricos menores de 18 años con ASMD tipo A/B o tipo B que recibieron Xenpozyme®, con el objetivo principal de evaluar su seguridad y tolerabilidad durante 64 semanas. Todos los pacientes completaron el estudio y continuaron en un ensayo de extensión. Además, se evaluaron criterios de eficacia relacionados con la progresión de la enfermedad pulmonar y el aumento del tamaño del bazo y el hígado y el valor z-score del tamaño de los pacientes pediátricos. Después de un año de tratamiento (52 semanas):

- El aumento medio del DLco predicho fue del 33% desde el inicio en los nueve pacientes que pudieron realizar la prueba (se evaluó a niños mayores de cinco años).
- El volumen del bazo disminuyó en promedio un 49% en comparación con el inicio.
- Asimismo, el volumen del hígado disminuyó en promedio un 41% en comparación con el inicio.

Durante el periodo de tratamiento de 64 semanas, todos los pacientes del ensayo ASCEND-Peds experimentaron al menos un acontecimiento adverso (AA), en su mayoría leves o moderados. Se registraron cinco AA graves relacionados con el tratamiento en tres pacientes: dos casos de aumento transitorio y asintomático de la alanina aminotransferasa (ALT) en otro, un caso de urticaria y erupción cutánea, y una reacción anafiláctica en un tercero. Sin embargo ningún paciente tuvo que interrumpir permanentemente el tratamiento debido a un AA. Los AA más comunes en el ensayo ASCEND-Peds fueron fiebre, tos, vómitos, nasofaringitis, diarrea, cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, contusiones, dolor abdominal, congestión nasal, erupciones cutáneas, urticaria, rasguños y epistaxis.

Sobre Xenpozyme®

Xenpozyme® (olipudasa alfa) es una terapia de reemplazo enzimático diseñada para reemplazar la deficiente o defectuosa esfingomielinasa ácida (ASM), una enzima que permite la descomposición de la esfingomielina. La acumulación de esfingomielina en las células puede causar daño a los pulmones, el bazo y el hígado, así como a otros órganos, lo que potencialmente puede llevar a una muerte temprana. Xenpozyme ha sido evaluado en pacientes pediátricos y adultos para tratar las manifestaciones no del SNC de ASMD tipo A/B y ASMD tipo B. Xenpozyme no ha sido estudiado en pacientes con ASMD tipo A. Durante 2022, Xenpozyme fue aprobado en Europa, Estados Unidos y Japón.

Referencias

1. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(5):654-663.
2. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid sphingomyelinase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, eds. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2006 Dec 07 [updated 2009 Jun 25]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/boos/NBK1370/>.
3. Desnick JP, Kim J, He X, et al. Identification and characterization of eight novel SMPD1 mutations causing types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Med.* 2010;16(7-8):316-321.
4. Asociación de pacientes ASMD España (www.asmd.es).

Acerca de Sanofi

Somos una compañía innovadora mundial dedicada al cuidado de la salud con el objetivo de perseguir el poder de la ciencia para mejorar la vida de las personas. Nuestro equipo, repartido en unos 100 países, se dedica a transformar la práctica de la medicina para hacer posible lo imposible. Prevenimos enfermedades gracias a las vacunas y proporcionamos tratamientos que pueden cambiar la vida de millones de personas en todo el mundo. Y lo hacemos poniendo la sostenibilidad y la responsabilidad social en el centro de nuestro propósito.

Contactos de prensa

Ferran Vergés | 605 257 557 | Ferran.Verges@sanofi.com

Miriam Gifre | 681 268 098 | Miriam.Gifre@sanofi.com

Maria Liria | 662 407 184 | Maria.Liria@hillandknowlton.com

Lluïsa Clua | 689 462 329 | Lluïsa.Clua@hillandknowlton.com

Declaraciones prospectivas de Sanofi

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas como se define en la Ley de Reforma de Litigios sobre Valores Privados de 1995, y sus enmiendas. Las declaraciones prospectivas son declaraciones que no son hechos históricos. Estas declaraciones incluyen proyecciones, así como estimaciones y sus suposiciones subyacentes, declaraciones sobre planes, objetivos, intenciones y expectativas con respecto a futuros resultados financieros, eventos, operaciones, servicios, desarrollo de productos y potencial, así como declaraciones referentes al rendimiento futuro. Las declaraciones prospectivas se pueden identificar generalmente mediante palabras como "esperar", "prever", "creer", "pretender", "estimar", "planear" y expresiones similares. A pesar de que la dirección de Sanofi cree que las expectativas reflejadas en dichas declaraciones prospectivas son razonables, advierte a los inversionistas que la información y declaraciones prospectivas están sujetas a diferentes riesgos e incertidumbres, muchos de los cuales son difíciles de predecir y están, generalmente, más allá del control de Sanofi, que pudieran causar que los resultados y los desarrollos reales difieran materialmente de los expresados, implicados o proyectados en la información y declaraciones prospectivas. Estos riesgos e incertidumbres incluyen, entre otras cosas, las incertidumbres inherentes a la investigación y desarrollo, datos y análisis clínicos futuros, incluyendo los posteriores a la comercialización, las decisiones tomadas por las autoridades regulatorias como la FDA o la EMA, acerca de si se autoriza o no y cuándo se autoriza un fármaco, un dispositivo o una aplicación biológica que pueda registrarse para cualquier producto candidato, así como sus decisiones referentes al etiquetado y a otros asuntos que podrían afectar la disponibilidad o la posible comercialización de dichos productos.

candidatos, la ausencia de garantía de que los productos candidatos, una vez aprobados, tengan éxito en el mercado, la futura aprobación y éxito comercial de alternativas de tratamiento, la capacidad del Grupo para beneficiarse con oportunidades externas de crecimiento, tendencias en tipos de cambio y tasas de interés prevalecientes, el impacto de las políticas de contención de costos y los cambios posteriores a los mismos, el número promedio de acciones en circulación, así como aquellos discutidos o identificados en los archivos públicos del SEC y la AMF elaborados por Sanofi, incluyendo los enlistados en los apartados "Factores de Riesgo" y "Declaración Preventiva Referente a las Declaraciones Prospectivas" del informe anual de Sanofi en el Formulario 20-F para el año concluido el 31 de Diciembre de 2015. Sanofi no se compromete a actualizar, ni a revisar la información, ni las declaraciones prospectivas, a menos que así lo requiera la legislación vigente.